

Neurolipidoses lysosomales

Docteur Bénédicte Héron
Hôpital Trousseau, GHUEP, AP-HP



Service de Neuropédiatrie
Centre Référence des Maladies Lysosomales



16.12.2025

LES MALADIES LYSOSOMALES

GENERALITES

- environ 60 maladies rares
- transmission *la plupart = RA*
Fabry, Hunter, Danon =RX
CLN4 =DA
- accumulation de molécules non dégradées /non dégradables dans les compartiments **endosomo-lysosomaux**

- déficit mono-enzymatique +++ (ou sa protéine activatrice)
- anomalies de protéines membranaires
(*CLNs, NPC, Salla, Danon, MLIV, cystinose*)
- déficit multi-enzymatique
(*Austin, galacto-sialidose, MLII et III*)

LES MALADIES LYSOSOMALES

LIPIDOSES

- Maladie d'Austin
- Maladie de Fabry
- Maladie de Farber
- Maladie de Gaucher
- Maladie de Landau (GM1)
- Maladie de Tay-Sachs et Sandhoff (GM2)
- Maladie de Krabbe
- Leucodystrophie métachromatique
- Maladies de Niemann-Pick type A/B
- Maladie de Niemann-Pick C
- Maladie de Wolman

DEFICITS EN PROTEASES

- Céroidelipofuscinoses
- Pycnodysostose
- Chediak-Higashi
- Papillon-Lefèvre

DEFICIT EN TRANSPORTEURS

- Cystinose
- Maladie de Danon
- Maladie de Salla

GLYCOGENOSE

- **Maladie de Pompe (Glycogénose type 2)**

MUCOPOLYSACCHARIDOSES

- Maladie de Hurler/Scheie (MPS IH/S)
- Maladie de Hunter (MPS II)
- Maladie de Sanfilippo (MPS III A, B, C, D)
- Maladie de Morquio A (MPS IVA)
- Maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
- Maladie de Sly (MPS VII)
- Mucopolysaccharidose de type IX

GLYCOPROTEINOSES

- Aspartylglucosaminurie
- Fucosidose
- α mannosidose
- β mannosidose
- Maladie de Schindler et Kanzaki

MUCOLIPIDOSES ET SIALIDOSES

- Sialidose et galactosialidose
- Mucopolidoses type II et III
- Mucopolidose de type IV

Aspects biochimiques et moléculaires des lipidoses lysosomales

Lipidose	Protéine déficiente	Gène	Biomarqueur
Austin (MSD)	Formyl-glycine generating enzyme (FGE)	<i>SUMF1</i>	Glycosaminoglycanes et sulfatides
Fabry	α -galactosidase A	<i>GLA</i>	Gb3 ¹ et Lyso-Gb3 ¹
Farber	Céramidase Saposine D	<i>ASAH1</i> <i>PSAP</i>	
Gaucher	β -glucosidase Saposine C	<i>GBA</i> <i>PSAP</i>	Chitotriosidase et lyso-hexosylcéramide
Landing Morquio B	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	Oligosaccharides (riches en galactose), lyso-GM1 et kératane sulfate
Tay-Sachs Sandhoff	Hexosaminidase A Hexosaminidase A et B Protéine activatrice du GM2	<i>HEXA</i> <i>HEXB</i> <i>GM2A</i>	Lyso-GM2 Lyso-GM2 Lyso-GM2
Krabbe	Galactosylcéramidase Saposine A	<i>GALC</i> <i>PSAP</i>	Lyso-hexosylcéramide psychosine
Leucodystrophie métachromatique	Arylsulfatase A Saposine B	<i>ARSA</i> <i>PSAP</i>	Sulfatides Sulfatides et Gb3 ¹
Niemann-Pick A et B	Sphingomyélinase	<i>SMPD1</i>	Chitotriosidase, oxystérols, et lysosphingomyéline
Niemann-Pick C	Protéine NPC1 Proteine NPC2	<i>NPC1</i> <i>NPC2</i>	Test à la filipine et oxystérols, lysosphingomyéline (et chitotriosidase)
Wolman CESD²	Lipase acide A	<i>LIPA</i>	VLDL Cholestérol et triglycérides

Mode de présentation neurologique

– Maladie progressive

- Expression musculaire ou neuro-musculaire
- Perte des acquisitions motrices et/ou cognitives
- Atteinte neurologique « centrale »: syndrome pyramidal, cérébelleux, extrapyramidal, épilepsie
- *Signes viscéraux et/ou dysmorphiques*

Démarche diagnostique

Antécédents familiaux (arbre généalogique précis +++)

Age de début

Modalité d'installation / évolution

Symptômes cliniques

neurologiques et sensoriels

autres: *cutanés, viscéraux, osseux, ...*

Imagerie cérébrale

Electrophysiologie

Examens complémentaires orientés

Signes neuro et sensoriels

- **Signes centraux (SNC)**
 - Atteinte psychomotrice
 - **Syndrome pyramidal**
 - Syndrome extrapyramidal
 - Epilepsie
 - Syndrome cérébelleux
- **Douleurs neuropathiques**
- **Signes périphériques (nerf-muscle)**
 - Déficit de force musculaire
 - **Hypo ou Aréflexie**
 - Fasciculations
 - Pieds creux
- **Signes ophtalmologiques**
 - **Rétinopathie**
 - **Macula rouge cerise**
 - **Atrophie optique**
- **Signes oculo-moteurs**
 - Nystagmus
 - Ptosis
 - Ophtalmoplégie
 - **Paralysie supranucléaire**
 - Asynergie oculo-céphalique
- **Surdité perceptive**

Autres signes viscéraux/osseux

- **Hépto / Splénomégalie**
- **Macrocéphalie, Dysmorphie**
- **Dysostose**
- **Atteinte cardiaque / pulmonaire**

Gangliosidoses à GM2

Maladie de Tay-Sachs / Sandhoff (GM2)

- Forme infantile: début 2ème semestre de vie
 - Stagnation des acquisitions motrices
 - Station assise non acquise à 9 mois
 - Syndrome pyramidal
 - Macrocéphalie progressive
 - (*HMG*, cardiopathie)

Diagnostic

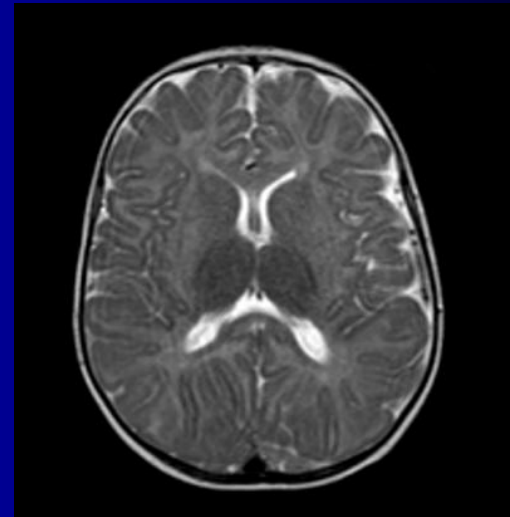
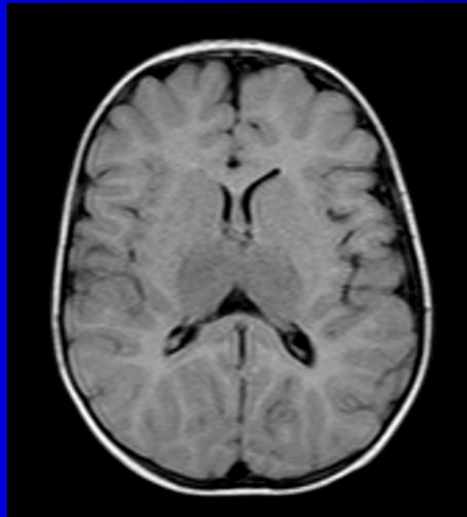
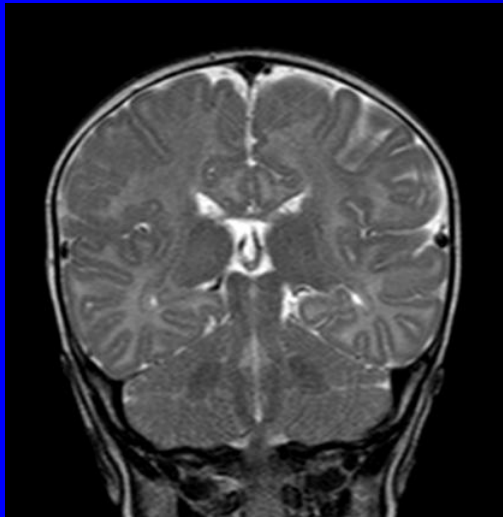
- **Clonies audiogènes**
- **Macula rouge cerise**

Evolution

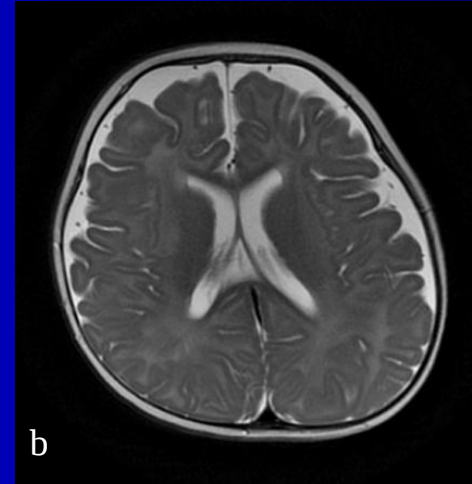
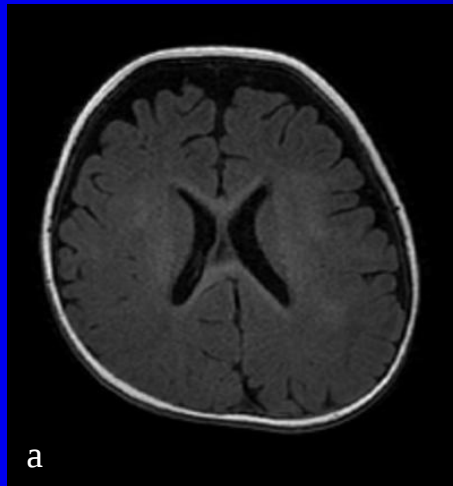
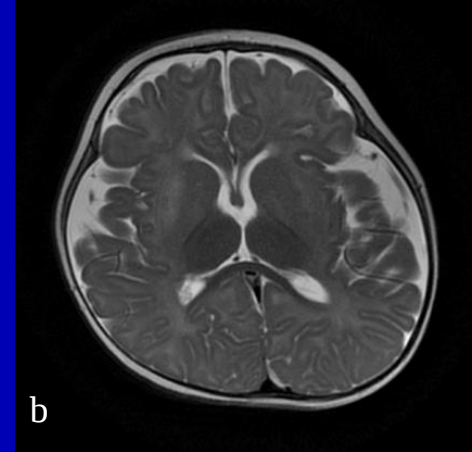
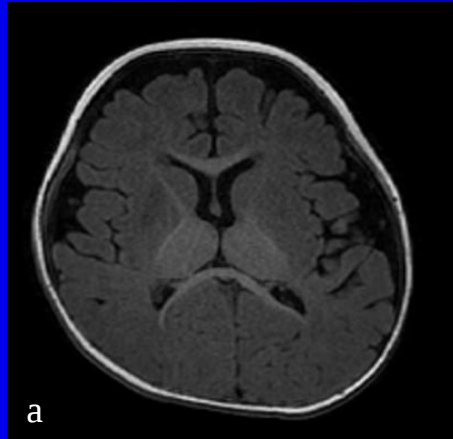
- Régression psycho-motrice rapide
- Perte du contact visuel, atrophie papillaire
- Epilepsie (partielle+++)



IRM cérébrale d'un nourrisson de 6 mois, maladie de Sandhoff.
Anomalies de signal de la substance blanche (hyperT2),
des striatums (hyperT2) et thalami (hypoT2)
a) coupe coronale T2; coupes axiales b) FLAIR et c) T2.



IRM cérébrale d'un nourrisson de 11 mois, maladie de Tay-Sachs.
Anomalies de signal de la substance blanche et des striatums et thalami :
a) coupes axiales T1 et b) coupes axiales T2.



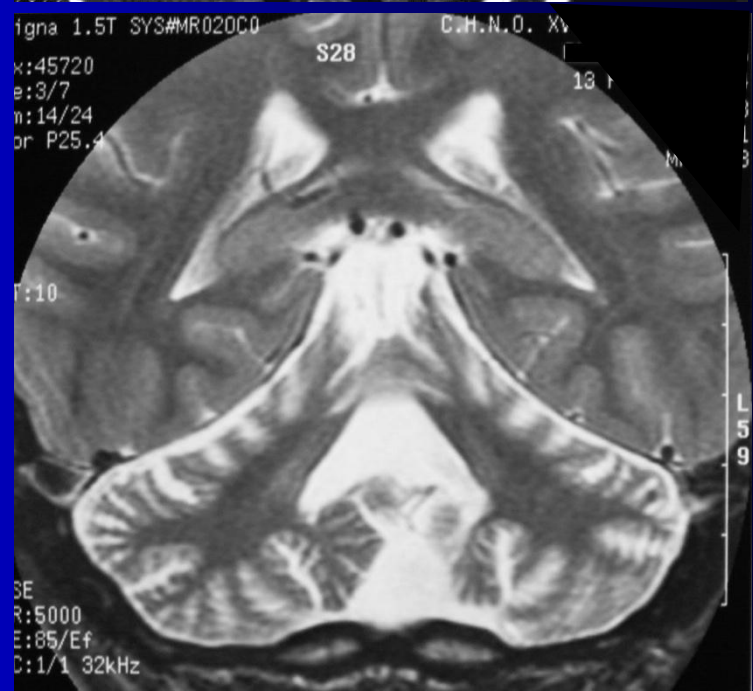
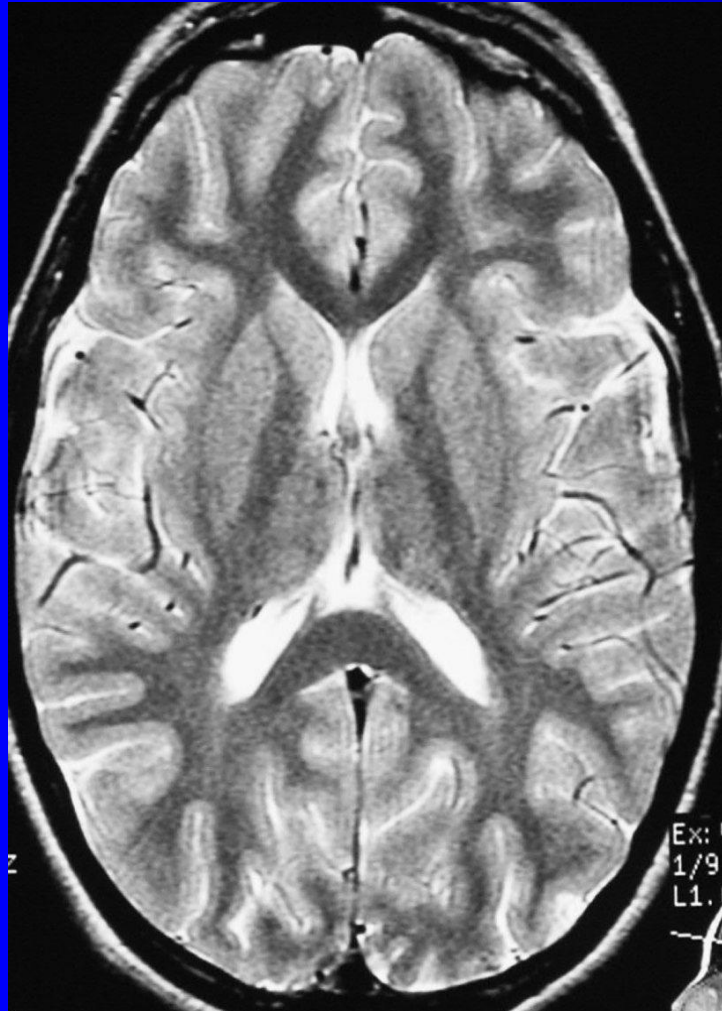
Gangliosidoses à GM2

Maladie de Tay-Sachs / Sandhoff (GM2)

- Forme tardives/lentes : juvéniles et adultes
 - Troubles de la marche/de l'équilibre
 - Syndrome cérébello-spastique, dystoniques
 - Troubles du langage/cognitifs
 - Régression mentale ou troubles psychiatriques
 - Epilepsie partielle
 - Neuropathie motrice pure: atteinte de la corne antérieure
 - Signes ophtalmologiques
 - atrophie optique, rétinopathie
(tache rouge cerise rare)
 - parfois ophtalmoplégie supranucléaire

DG $\neq$

*SMA type 3,
Friedreich,
SCA, SLA,
maladie psychiatrique*



Maladie de Tay-Sachs / Sandhoff

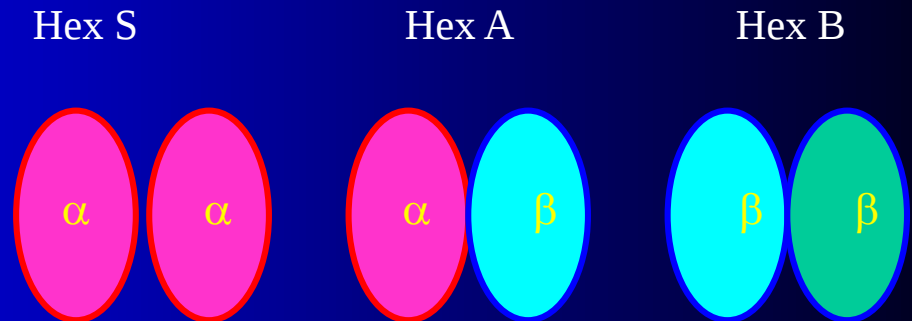
Gangliosidoses à GM2

Les hexosaminidases :

- 2 chaînes
 - chaîne alpha (α) : gène *HEXA*
 - chaîne beta (β) : gène *HEXB*

* 3 isoenzymes

- hexosaminidase A
- hexosaminidase B
- hexosaminidase S



- 1 protéine activatrice : GM2AP (gène *GM2A*)

Gangliosidoses à GM2

Trois formes cliniques proches sur le plan sémiologique

- * maladie de **Tay-Sachs** : déficit de la chaîne α
 - gangliosidose à GM2 variant B
 - déficit isolé en **Hex A** (et Hex S)

- * maladie de **Sandhoff** : déficit de la chaîne β
 - gangliosidose à GM2 variant 0
 - double déficit en **Hex A et Hex B** (présence d'Hex S)

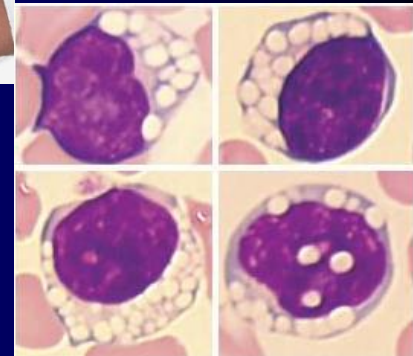
- * déficit en **activateur du GM2** (rare)
 - gangliosidose à GM2 variant AB
 - absence de la protéine activatrice

Gangliosidoses à GM1

Maladie de Landing

Forme infantile : début dès les premiers mois <12M

- Hypotonie, troubles moteurs, pas de station assise puis syndrome pyramidal/régression
- Traits épaissis « œdématisés », macroglossie, hypertrophie gingivale, tache mongoloïde géante
- Hépatosplénomégalie
- Cyphoscoliose



NFS: Lymphocytes vacuolés

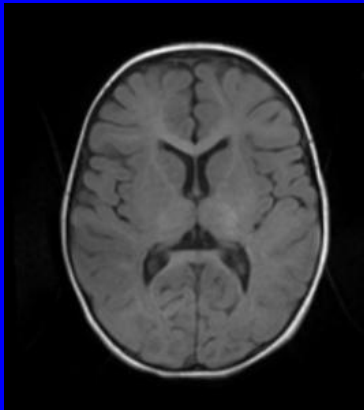
FO: Tache rouge cerise (50%)

Rx: Rostre

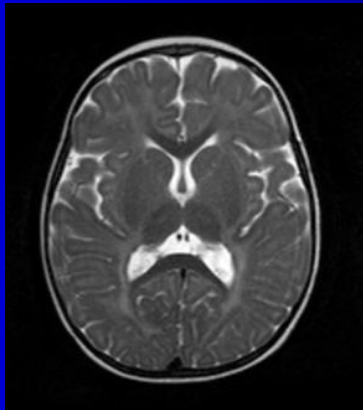
Diagnostic: ***Oligosaccharidurie riche en galactose***
Déficit en bêta-galactosidase

IRM cérébrale d'un nourrisson de 21 mois, maladie de Landau.
Anomalies de signal de la substance blanche coupes axiales T1, T2 et FLAIR

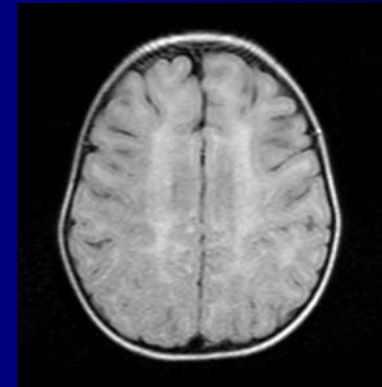
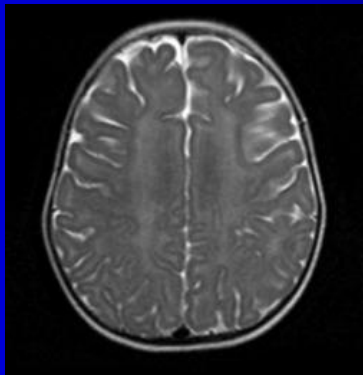
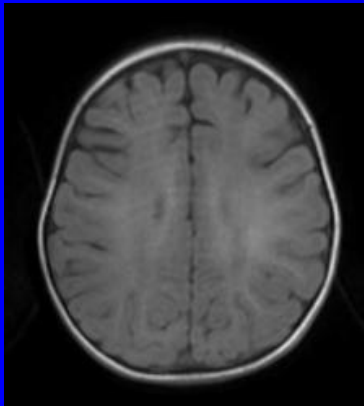
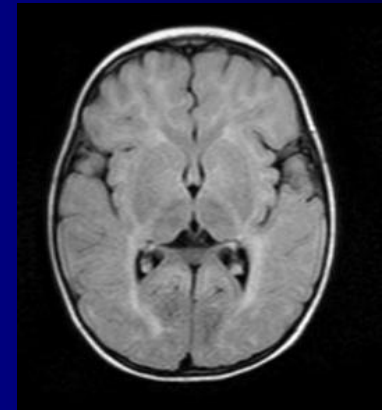
T1



T2



Flair



Gangliosidoses à GM1

de Landing à Morquio B

- Forme « juvénile »: débute après l'âge de 1 an
 - Ataxie, choréoathétose
 - Puis régression motrice puis cognitive, syndrome pyramidal, épilepsie
 - *Rx osseuses : Discrets signes (vertèbre, bassin, métacarpiens)
 - *Imagerie cérébrale: Atrophie corticale et anomalies SB
- Adolescent /adulte
 - dysarthrie ou troubles de la marche à l'adolescence
 - puis dystonie progressive sévère, régression cognitive lente
 - *Rx osseuses normales ou dysplasie coxo-fémorale / vertèbres
 - *IRM: hypersignal des noyaux caudés / putamens
 - Formes ostéo-articulaires: phénotype Morquio = MPSIV B

Oligosaccharidurie riche en galactose
Déficit en bêta-galactosidase

NPC

maladie de surcharge neuro-viscérale

Signes corticaux

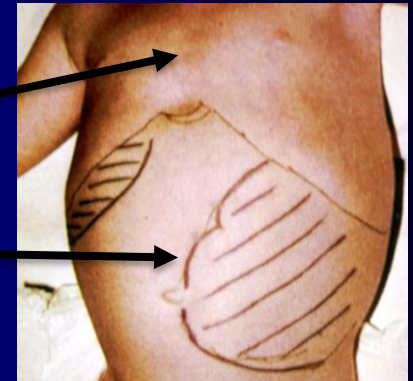
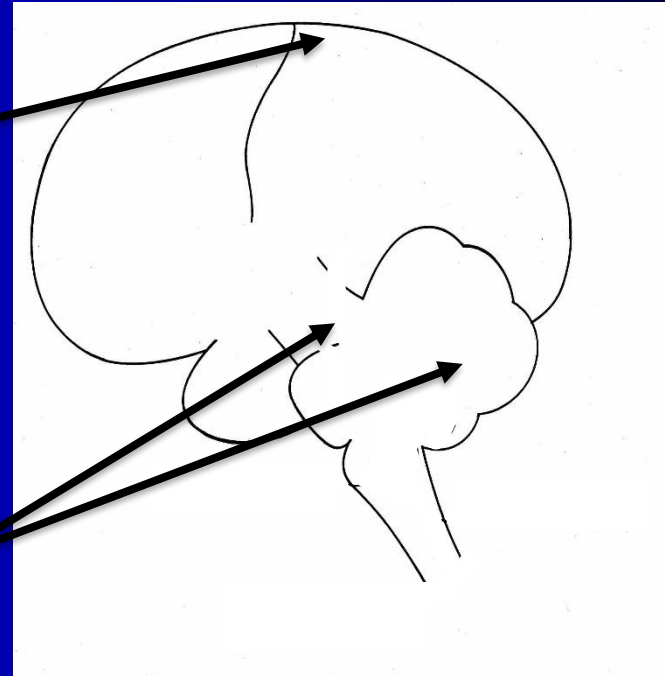
- Troubles cognitifs *ou* psychiatriques
- Épilepsie
- Atteinte pyramidale

Signes cérébraux “profonds”

- Ataxie cérébelleuse
- Paralyse supranucléaire verticale
- Dysarthrie/dysphagie
- Cataplexie
- Surdité
- Dystonie

Signes viscéraux

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Cholestase Néonatale
- Pneumopathie



Maladie de Niemann-Pick C

- **Forme néonatale viscérale**

- *Anasarque FP*
- *hépto-splénomégalie*
- *Cholestase néonatale progressive*
- atteinte hépatique ou respiratoire fulminante

-Anomalie de transport
intra cellulaire
des lipides

- **Forme neurologiques**

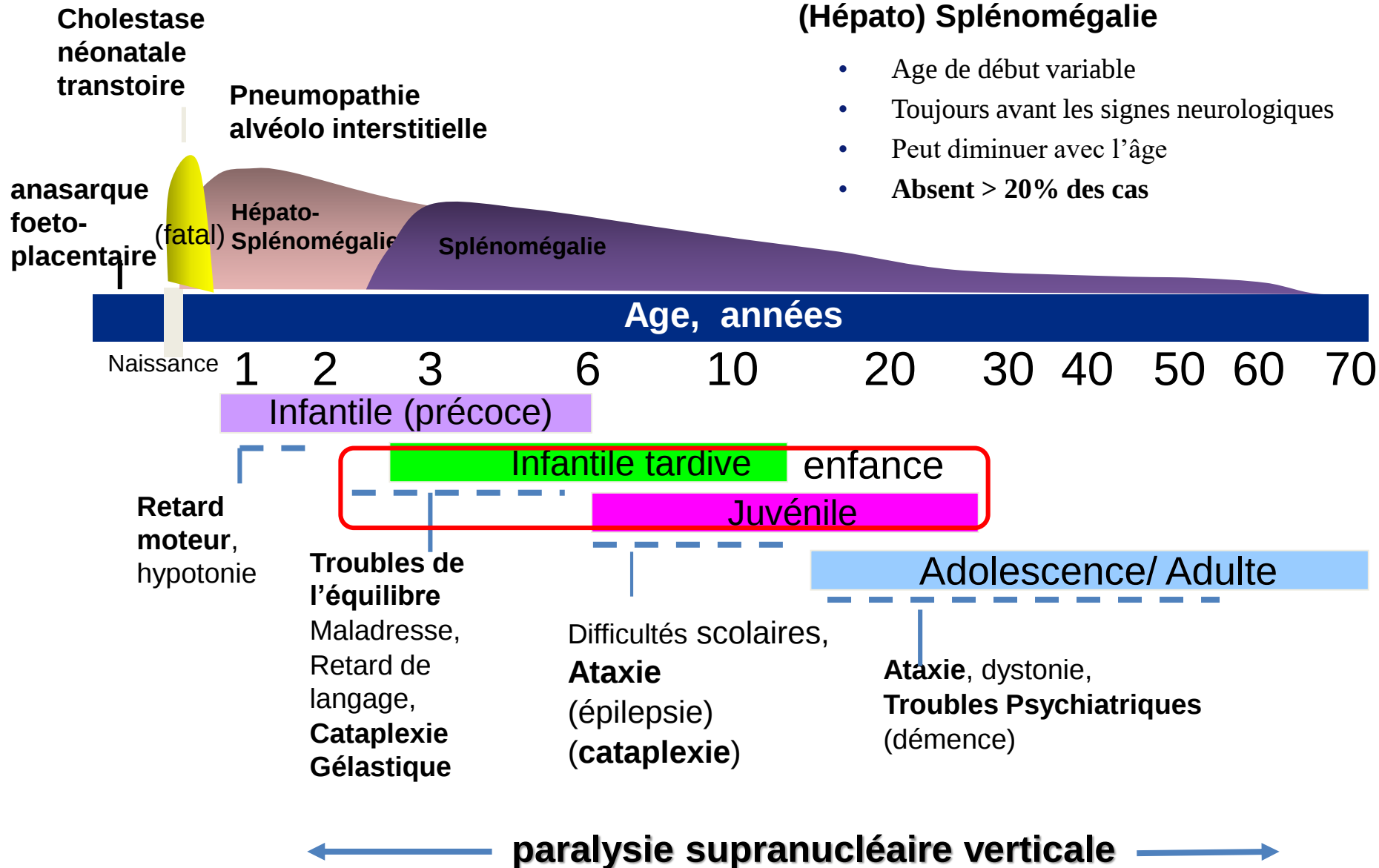
- infantile précoce (<2 ans)
 - retard / régression motrice, atteinte pyramidale
- infantile tardive (2-5 ans) et juvénile (6-12 ans)
 - Maladresse motrice/Syndrome cérébelleux
 - Stagnation / régression cognitive/scolaire
 - *ophtalmoplégie supranucléaire verticale* (OPSN-V)
 - *cataplexie*, narcolepsie
 - Épilepsie, dystonie, régression psychomotrice
- Adolescent et adulte
 - OPSN-V, syndrome cérébelleux, dystonie
 - Tableau psychiatrique 3%

-Accumulation
cholestérol et
Glycosphingolipides
(GM2 GM3)

-Neurones
foie rate
poumons

atteinte systémique

NPC



(Hépat) Splénomégalie

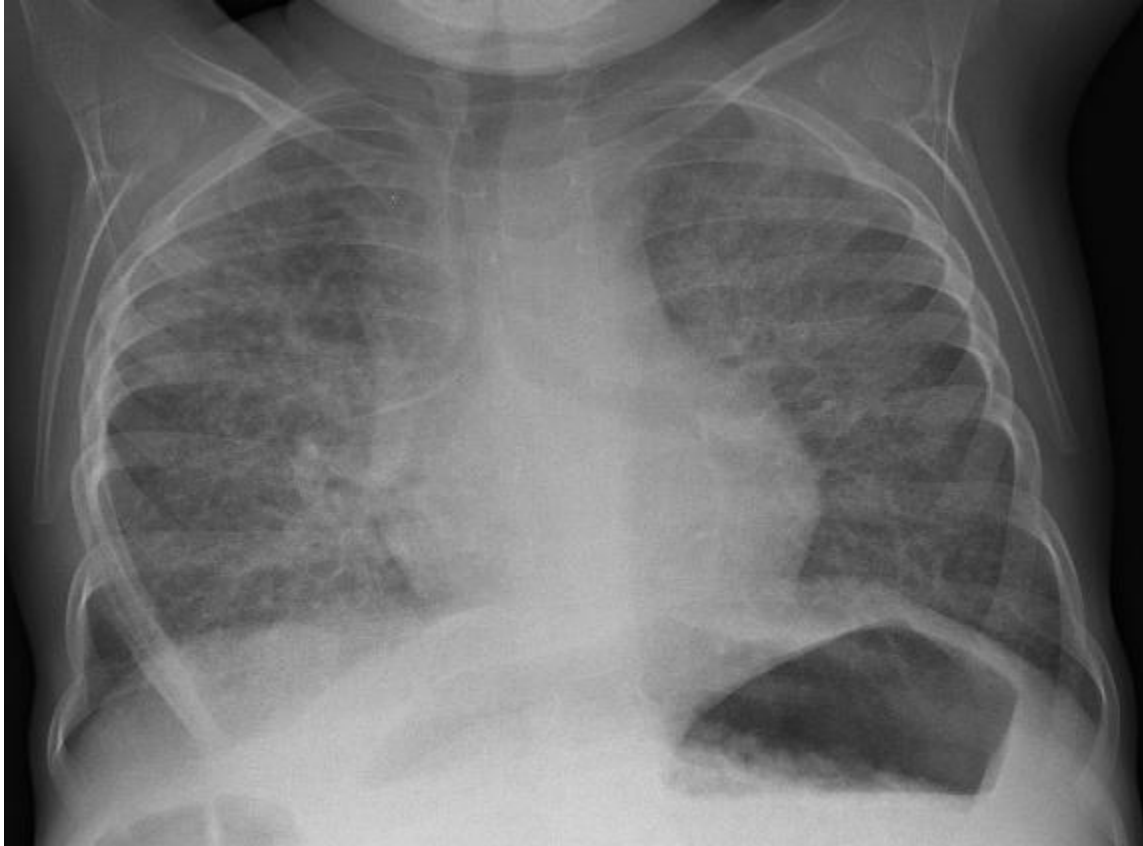
- Age de début variable
- Toujours avant les signes neurologiques
- Peut diminuer avec l'âge
- **Absent > 20% des cas**

← paralyse supranucléaire verticale →

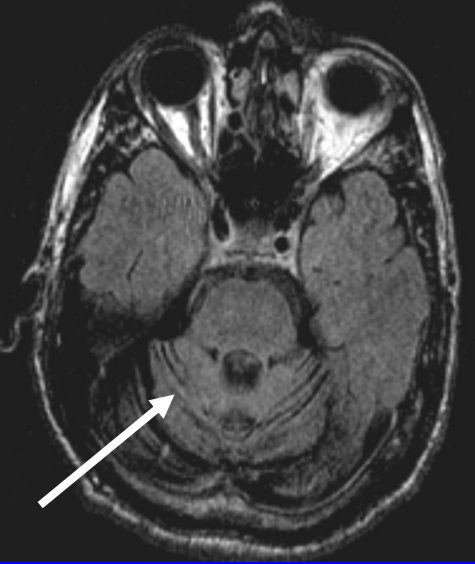
atteinte neurologique

— — Âge de début — — Durée

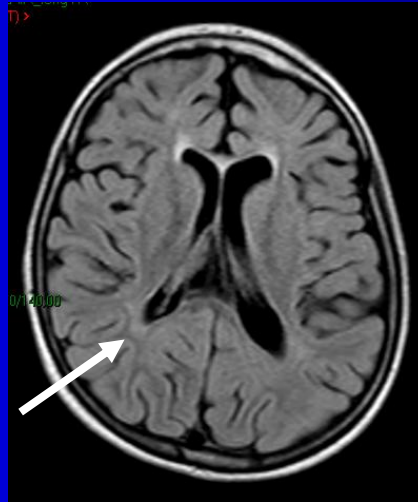
Atteinte pulmonaire interstitielle diffuse
garçon de 3 ans
forme infantile précoce de maladie de Niemann Pick C, oxygénodépendant.



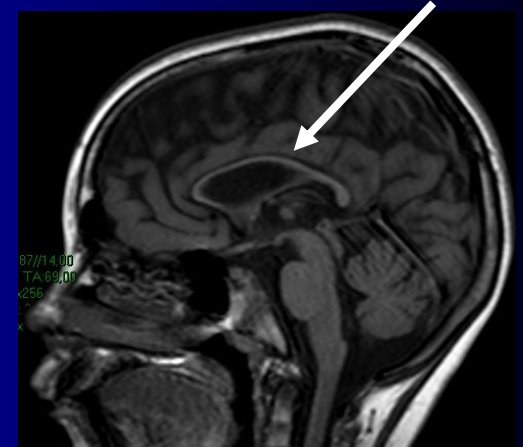
IRM cérébrale



Adulte
atrophie
cérébelleuse



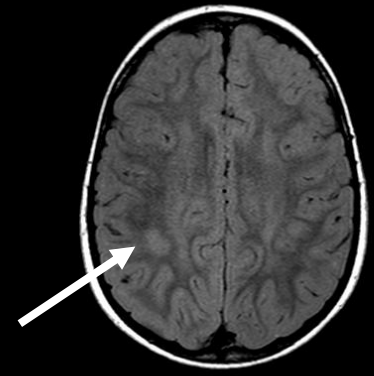
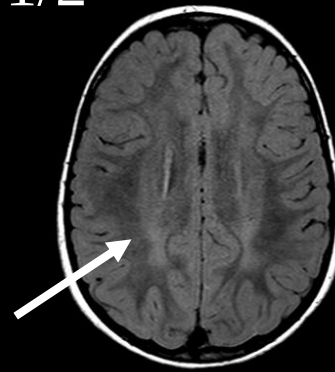
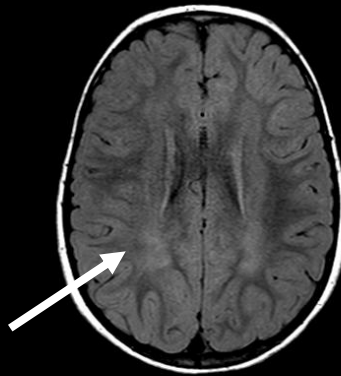
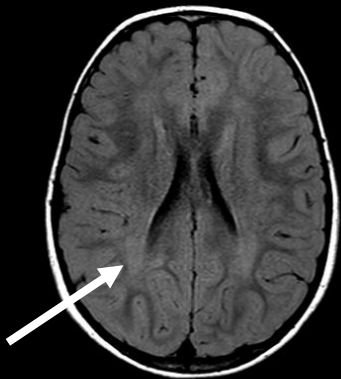
4 ans



8 ans

Enfants anomalies de la substance blanche

3 ans 1/2



Diagnostic biologique

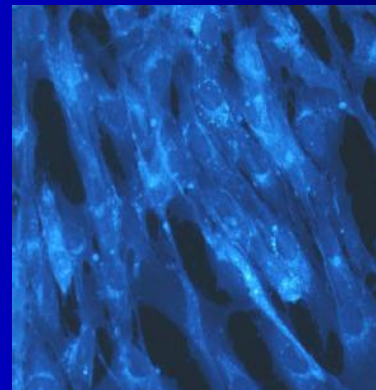
- **Oxystérols et profil des lysosphingolipides plasmatiques**
- **Etude moléculaire des gènes *NPC1* (95%) et *NPC2* (<5%)**
Autosomique récessif
- *Si doute: Test à la Filipine met en évidence le cholestérol libre (biopsie de peau: culture de fibroblastes)*

Chez les patients NP-C, la fluorescence se concentre autour des noyaux montrant l'accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes périnucléaires.

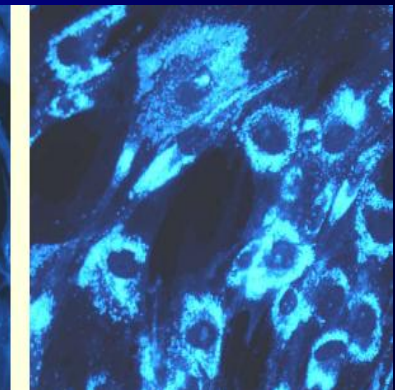
Test à la Filipine
sur fibroblastes

M Vanier

normal



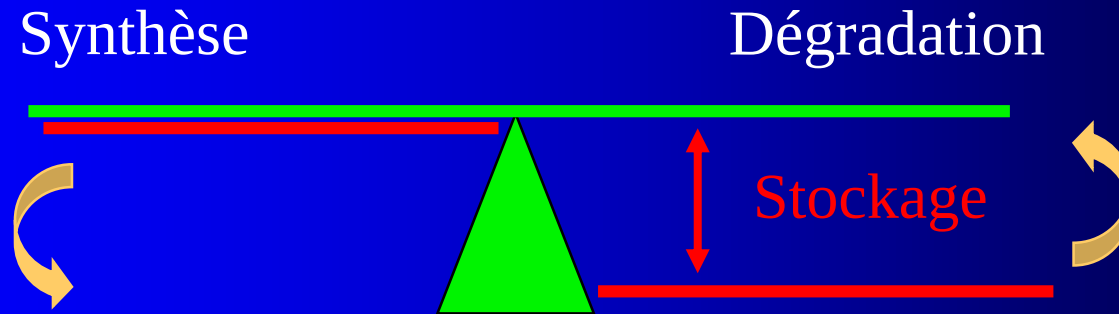
NPC classique



Traitement des maladies lysosomales neurodégénératives

- Maladies progressives SNC /SNP/autres tissus
 - Délai diagnostic et thérapeutique
- Correction du déficit
 - enzyme = protéine soluble
 - ciblage cellulaire SNC et multisystémique
 - ciblage subcellulaire récepteur M6P: lysosome
 - protéines membranaires...

Principes des traitements spécifiques



- **1. Augmenter la capacité catabolique**
 - Apporter la protéine normale
 - Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
 - Thérapie enzymatique substitutive
 - Apporter le gène normal : thérapie génique
 - Augmenter la fonction résiduelle de l'enzyme mutante : chaperons
- **2. Diminuer la biosynthèse du substrat accumulé**
 - Thérapie par réduction de substrat

Enzymothérapies substitutives

Administration

- Perfusion IV hebdomadaire ou bimensuelles de 2 à 4h
- A vie *PAC, Coût*
- En hospitalisation *HADomicile*

Effets indésirables

réactions immuno-allergiques

perte d'efficacité /immunisation avec Ac neutralisants

Inefficacité sur lésions constituées

osseuses

cornée

valves cardiaques

Système nerveux périphérique et central

Enzymothérapies substitutives (ETS)

Barrière hémato-encéphalique

Âge de début du traitement petit nourrisson ?

Administration intrathécale intraventriculaire?

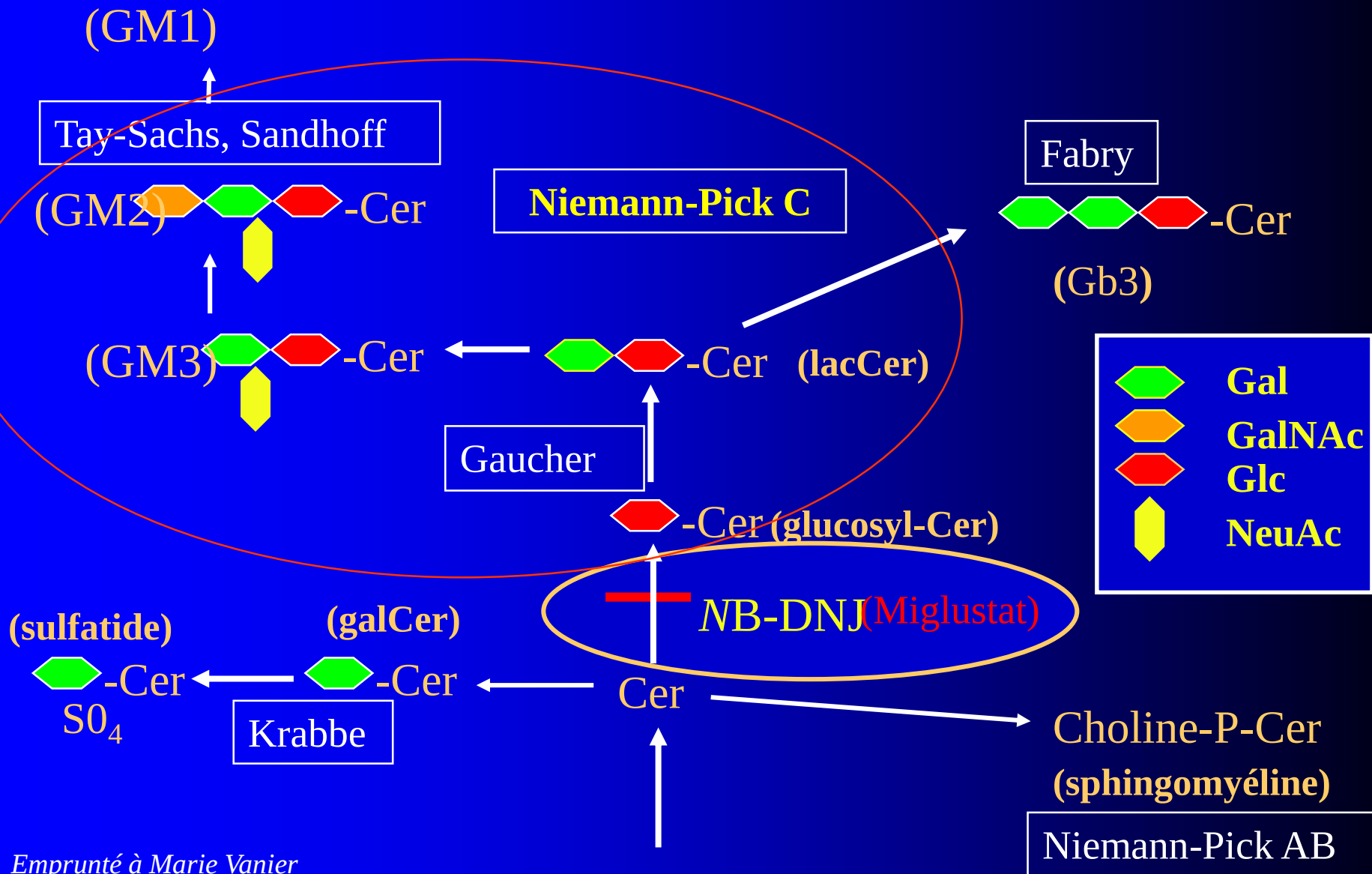
Essais en cours pour MPSI, MPSII et MPSIIIA

Combinaisons thérapeutiques

ETS et greffe de moelle (MPSIH)

ETS et réduction de substrat (Gaucher III)

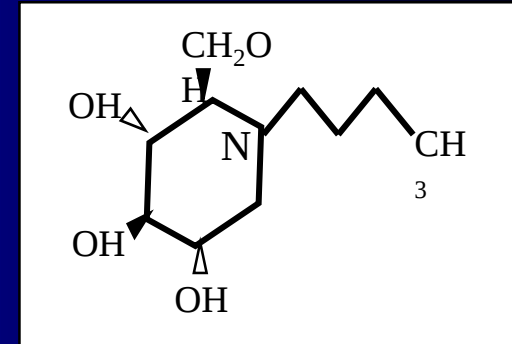
Traiter en agissant sur la biosynthèse des glycolipides ?



Inhibiteurs de substrats

Miglustat

Imino sucre N- butyldeoxynojirimycin(NB-DNJ)



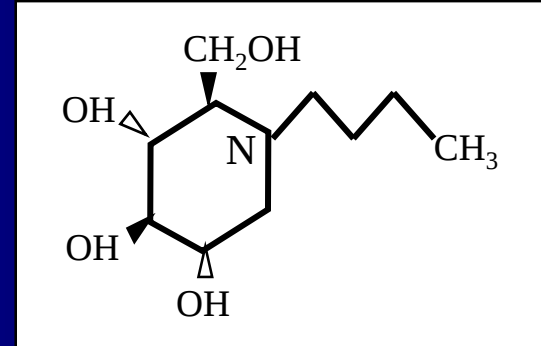
– inhibe la glucosylcéramide synthétase

1ère étape d'une voie majeure de synthèse des glycosphingolipides



- analogue du glucose
 - inhibiteur compétitif du céramide sans entraîner d'accumulation de céramide
 - modulation de l'homéostasie calcique intracellulaire ?
- **AMM** : 2003 maladie de Gaucher type I légère à modérée
2009 maladie de Niemann Pick C neurologique

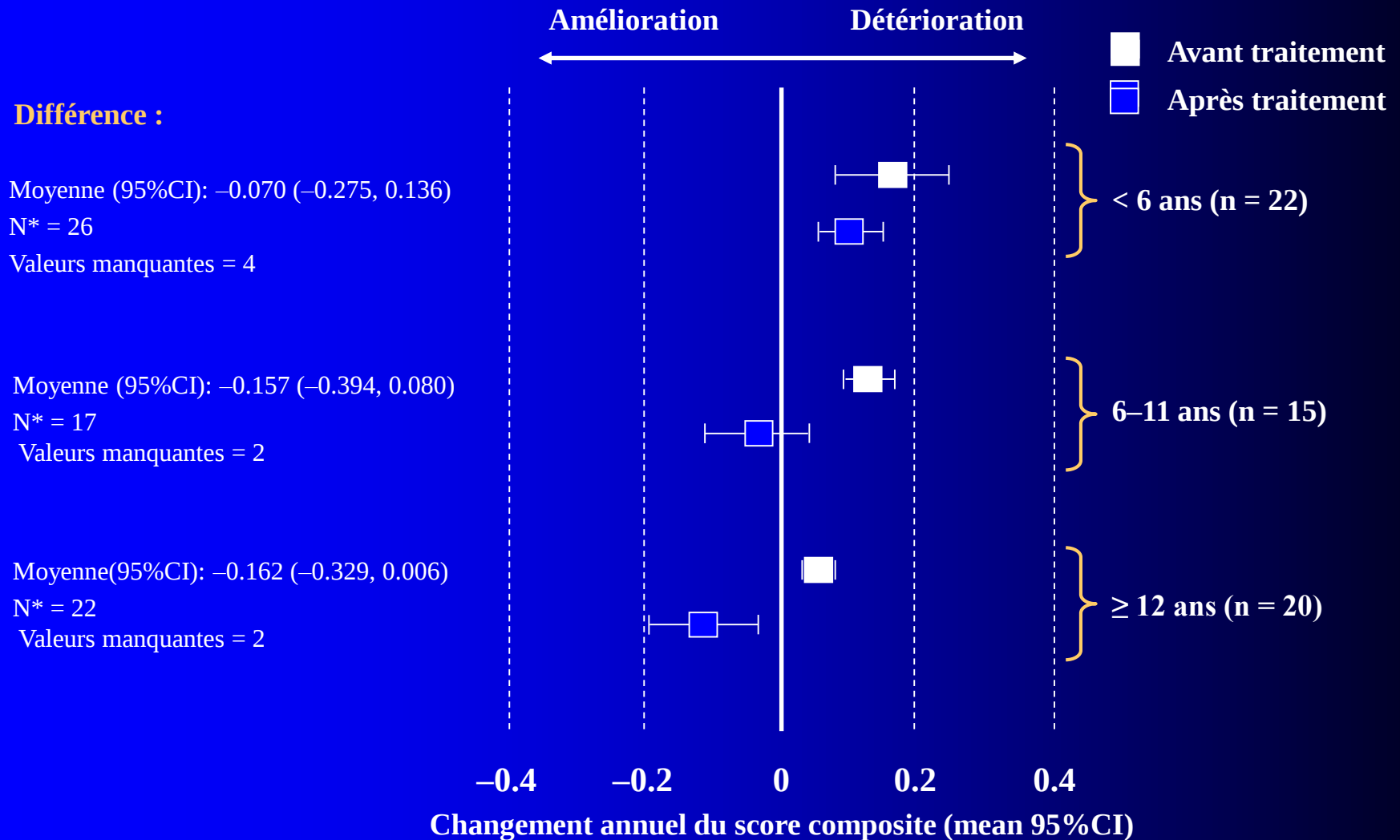
Miglustat



- Administration orale : 100 à 200mg x3/j
- petite molécule : passe la barrière hémato-encéphalique
- Inhibe les α -glucosidases I and II
 - *effets secondaires digestifs* (diarrhées, douleurs abdominales, perte de poids)
- N'inhibe pas la synthèse de la sphingomyéline
 - *sphingolipide ubiquitaire majeur*
- N'inhibe pas la synthèse du galactosylcéramide
 - *composant clé de la myéline*

Traitement par Miglustat de NPC (AMM 2009)

Changement annuel du score composite de handicap par groupe d'âge



Molécules chaperonnes

Analogues de substrats

Inhibiteurs compétitifs réversibles

petites molécules
administration orale

très diffusibles (BHE)

Limites

- activité enzymatique résiduelle
- spécifiques de mutations
- tests in vitro indispensables
- Maniement délicat (inhibition)

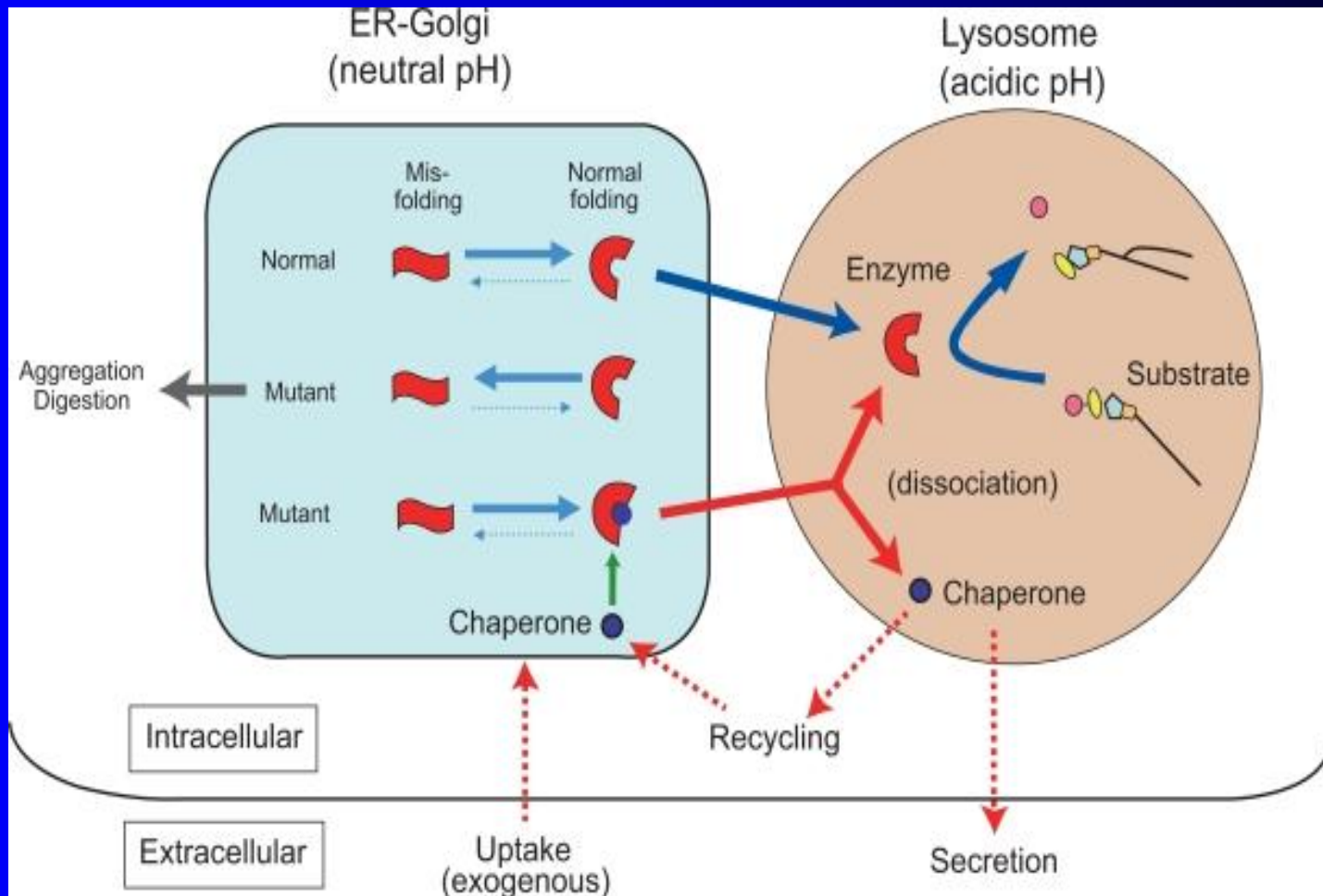
*mutations peu sévères
thérapies individualisées
reproductibilité in vivo ?*

Caractérisation de nouvelles molécules

- criblage à haut débit (chimiothèque)
- criblage virtuel (modélisation moléculaire)
- recherche de composés plus spécifiques

coût de production moindre ?

Chaperones pharmacologiques



LES MALADIES LYSOSOMALES

LIPIDOSES

- Maladie d'Austin
- Maladie de Fabry
- *Maladie de Farber*
- Maladie de Gaucher
- *Maladie de Landau (GM1)*
- *Maladie de Tay-Sachs et Sandhoff (GM2)*
- *Maladie de Krabbe*
- Leucodystrophie métachromatique
- Maladies de Niemann-Pick type A/B
- Maladie de Niemann-Pick C
- Maladie de Wolman

CEROIDE-LIPOFUSCINOSES

CLN2

DEFICIT TRANSPORTEURS

- Cystinose
- Maladie de Danon
- Maladie de Salla

GLYCOGENOSE

- Maladie de Pompe (Glycogénose type 2)

MUCOPOLYSACCHARIDOSES

- Maladie de Hurler/Scheie (MPS IH/S)
- Maladie de Hunter (MPS II)
- *Maladie de Sanfilippo (MPS III A, B, C, D)*
- Maladie de Morquio A (MPS IVA)
- Maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
- *Maladie de Sly (MPS VII)*
- Mucopolysaccharidose de type IX

GLYCOPROTEINOSES

- Aspartylglucosaminurie
- Fucosidose
- α mannosidose
- β mannosidose
- Sialidose et galactosialidose
- Maladie de Schindler et Kanzaki
- Mucopolysaccharidose type II et III
- Mucopolysaccharidose de type IV

AUTRES PATHOLOGIES

- Pycnodysostose
- Chediak-Higashi
- Papillon-Lefèvre

Perspectives thérapeutiques

progrès étio-physio-pathologie

- Thérapies cellulaires
 - Cellules souches hématopoïétiques / Sang de cordon
 - CSH génétiquement modifiées
- Enzymothérapie substitutive
 - Améliorer l'adressage tissulaire (SNC, os, ...)
- Réduction de substrat
- Molécules chaperonnes
 - Stabilisation d'une protéine mal conformée
 - Mutation – spécifique
- Thérapie génique
 - In vivo (IV, IT, ICV, intracérébrale)
 - Ex vivo ++ (autoTCSH corrigées)
- Correction de mutations
 - Translecture des codons stop
 - modulation de l'épissage
- Corrections de cascades
 - Inflammation (AINS)
 - stress oxydatif
 - homéostasie du calcium
 - autophagie
 - réponse autoimmune
 - Apoptose neuronale (arimoclomol)
 - Déplétion lipidique (cyclodextrine)